

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 1 月 15 日 (15.01.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/004675 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 7/48, 7/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/000101
- (22) 国際出願日: 2003 年 1 月 9 日 (09.01.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-193944 2002 年 7 月 2 日 (02.07.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社ノエビア (NOEVIR CO., LTD.) [JP/JP]; 〒650-8521 兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13番地の1 Hyogo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 花野 彰紀 (HANANO, Akinori) [JP/JP]; 〒650-8521 兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13番地の1 株式会社ノエビア 神戸本社内 Hyogo (JP).
- (74) 代理人: 角田 嘉宏, 外 (SUMIDA, Yoshihiro et al.); 〒650-0031 兵庫県神戸市中央区東町 123 番地の1 貿易ビル 3 階 有古特許事務所 Hyogo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SKIN PREPARATIONS FOR EXTERNAL USE

(54) 発明の名称: 皮膚外用剤

(57) **Abstract:** It is intended to provide skin preparations for external use having a pH value of 2.0 or lower which can be uniformly spread out on the skin surface and have excellent efficaciousness and storage stability. Namely, skin preparations for external use having a pH value of 2.0 or lower which contain one or more organic acids and one or more nonionic water-insoluble polymers other than polysaccharides.

(57) 要約: 高皮膚表面に均一に塗布することが容易であり、有効性および保存安定性に優れた pH が 2.0 以下である皮膚外用剤を提供する。すなわち、本発明の皮膚外用剤は、1 種もしくは 2 種以上の有機酸と、多糖類を除く 1 種もしくは 2 種以上の非イオン性水溶性高分子とを含有してなり、かつ、その pH が 2.0 以下である。

WO 2004/004675 A1

明 細 書

皮膚外用剤

5 〔技術分野〕

本発明は、pHが2.0以下であるにもかかわらず使用性および保存安定性に優れた皮膚外用剤を提供するための技術に関する。

〔背景技術〕

10 近年、その効果の即効性及び有効性からケミカルピーリングに対する注目が非常に高まっている。ケミカルピーリングとは、特定の構造を有する有機酸を含有する皮膚外用剤を、皮膚表面の角質層に塗布することにより、その角質層を剥離させ、皮膚の新陳代謝を亢進する美容方法の一種である。この方法を用いることにより、皮膚のシミ、ク
15 ロズミ、クスミ、ニキビ、ニキビ痕、及び小ジワ等の症状の改善が期待できる。

しかしながら、ケミカルピーリング等に用いられる低pH皮膚外用剤は、皮膚に塗布した場合に、皮膚の油分ではじかれたり、流れたりすることが原因で均一に塗布できないという問題があった。また、その問題を克服するために、脱脂剤をケミカルピーリングの施術前に使用する
20 方法も知られているが、それによる塗布性の向上の効果はほとんどない。その一方で、塗布性を向上させるために、様々な原料を製剤中に配合することが試みられているが、その場合は製剤の安定性を確保する必要性から、製剤のpHを2～6の値になるように調整することが必要である。しかしながら、pHを2～6の値になるように調
25 整したピーリング剤に関しては、pH2.0以下のものと比較してピーリング効果が劣るということが、ケミカルピーリング施術者の間では通説となっている。

[発明の開示]

本発明は、上記問題を解決するためになされたものであり、皮膚表面に均一に塗布することが容易であり、有効性および保存安定性に優れた pH が 2.0 以下の皮膚外用剤を提供することを目的とする。

- 5 上記目的を達成するために、本発明は、1 種もしくは 2 種以上の有機酸と、多糖類を除く 1 種もしくは 2 種以上の非イオン性水溶性高分子とを含有してなり、かつ、その pH が 2.0 以下である皮膚外用剤とする。

- 10 好ましくは、前記有機酸が、トリクロロ酢酸、コハク酸、リンゴ酸、グリコール酸、マンデル酸、乳酸、 α -ヒドロキシ酪酸、 α -ヒドロキシ吉草酸、 β -ヒドロキシ吉草酸、クエン酸、タルトロン酸、酒石酸、グルクロン酸、グルコン酸、ムチン酸、ピルビン酸、サリチル酸、アスコルビン酸、カテコール、 p -ヒドロキノンからなる群より選ばれるものとする。

- 15 好ましくは、前記非イオン性水溶性高分子が、高重合度ポリエチレングリコール及び／又はポリビニルアルコールを含むものとする。

上記皮膚外用剤は、ケミカルピーリング用として有用である。

[発明を実施するための最良の形態]

- 20 本発明の皮膚外用剤は、有機酸及び水溶性高分子を含有するものである。

- 25 本発明に用いる有機酸は、酸性を示す化合物であれば特に限定は無いが、カルボン酸類もしくはフェノール類が好ましい。また、これらのカルボン酸の具体例としては、トリクロロ酢酸、コハク酸、リンゴ酸、グリコール酸、マンデル酸、乳酸、 α -ヒドロキシ酪酸、 α -ヒドロキシ吉草酸、 β -ヒドロキシ吉草酸、クエン酸、タルトロン酸、酒石酸、グルクロン酸、グルコン酸、ムチン酸、ピルビン酸、サリチル酸、アスコルビン酸等のカルボン酸があげられ、フェノール類とし

ては、カテコール、p-ヒドロキノンやこれらの誘導体等が挙げられる。また、上述したように、ピーリング効果の観点から、本発明にかかる皮膚外用剤のpHは2.0以下となるようにする。pHが2.0をこえると、優れた効果を有するピーリング剤が得られない。

5 本発明において、上記のような有機酸の配合量は、皮膚外用剤全量に対して、0.01重量%以上が好ましく、特に0.1重量%以上が好ましい。また、常温固体の状態を取る有機酸に関しては、各々の飽和濃度以下の配合量であればよく、常温で液状の有機酸に関しては、上限は特に無い。

10 また、本発明に用いる水溶性高分子は、多糖類を除く非イオン性水溶性高分子とし、ポリビニルアルコールや高重合ポリオキシエチレングリコールを好適に用いることができる。ポリビニルアルコールは、ポリ酢酸ビニルを加水分解して得られる水溶性高分子の一種であり、種々の重合度のポリビニルアルコールが上市されているが、本発明に
15 用いることができるポリビニルアルコールの重合度には特に限定は無い。また、ポリオキシエチレングリコールには、保湿剤として汎用されている、重合度の低いポリオキシエチレングリコールではなく、増粘剤としての用途で用いられるポリオキシエチレングリコールすなわち高重合ポリオキシエチレングリコールを用いることが好ましく、そ
20 の重合度は1000から150000が好ましく、2000から50000が特に好ましい。

非イオン性水溶性高分子の配合量は、皮膚外用剤全量に対して、0.001重量%から20重量%が好ましく、特に0.01重量%から15重量%が好ましく、その粘度は液状からゲル状までのどの状態でも構わない。
25

本発明の皮膚外用剤は、有機酸と水溶性高分子のほかに、本発明の効果を損なわない範囲に於いて、低級アルコール、多価アルコールお

よび上記した水溶性高分子以外の水溶性高分子、樹脂、無機酸等を用いることができる。

- 本発明にかかる皮膚外用剤を適用できる部位としては特に限定は無く、顔面のみならず、首筋、腕、胴体、臀部、脚等の全身に使用することができる。
- 5

＜実施例＞

さらに、実施例を用いて、本発明について詳細に説明するが、当然のことではあるが本発明がこれらの実施例にのみ限定されるものではない。

- 10 表 1 に示した処方で実施例 1 から実施例 3 及び比較例 1 から比較例 3 にかかる低 pH 皮膚外用剤を調製した。水溶性高分子として、実施例 1 から実施例 3 においては、高重合ポリオキシエチレングリコール（重合度：4 5 0 0 0）又はポリビニルアルコールを用い、比較例 1 から比較例 3 においては、多糖類であるヒドロキシエチルセルロース又はカルボキシメチルセルロースを用いた。カルボキシメチルセルロースはイオン性水溶性高分子である。また、比較例 4 においては、水溶性高分子を配合していない。
- 15

表 1

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
精製水	45	5	45	45	41	45	70
グリコール酸 70重量%水溶液	30	80	30	30	30	30	30
高重合ポリオキシエチレ ングリコール2重量%水 溶液	25	15	—	—	—	—	—
ポリビニルアルコール 16重量%水溶液	—	—	25	—	—	—	—
ヒドロキシエチルセルロ ース1重量%	—	—	—	25	25	—	—
カルボキシメチルセルロ ース1重量%	—	—	—	—	—	25	—
水酸化ナトリウム	—	—	—	—	4	—	—
合計(重量%)	100	100	100	100	100	100	100
pH	1.4	0.5	1.4	1.4	3.5	1.4	1.4

(製法)

- 5 各水溶性高分子の水溶液を事前に、常法により調製し、所定量を計量した。これに、市販のグリコール酸の70重量%水溶液を加え、精製水にて100重量%として、均一に攪拌した。なお、比較例2は、グリコール酸70重量%水溶液に水酸化ナトリウムを加え、その後水溶性高分子の水溶液、精製水を加えて調製した。また、比較例4に
10 しては、市販のグリコール酸水溶液を精製水にて希釈して調製した。

(塗布性および有効性の評価)

- 20代から40代の男性パネル10名の前腕部にそれぞれ、5cm
四方の枠を計7箇所取り、その枠内に上記実施例1から実施例3およ
び比較例1から比較例4を絵画用の平筆を用いて専門の評価員に塗布
15 させた。このときの塗布性について、「均一に塗布できる」、「ムラ
になりやすい」いずれに該当するか評価員が評価した。さらに塗布後
10分間放置したあと、水で洗い流させた。24時間後、それぞれの

サンプルを塗布した部分の角質層の剥がれ方を有効性の評価として、
「角質層が均一に剥がれる」、「角質層が斑状に剥がれる」、「角質層が剥がれない」いずれに該当するか専門の評価員が目視にて判定した。その結果を表 2 に示す。表 2 の数値は各分類に該当すると評価員
5 に評価されたパネルの人数である。

表 2

評価項目	分類	実施例 1	実施例 2	実施例 3	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
塗布性	均一に塗布できる	9	10	9	8	9	7	0
	ムラになりやすい	1	0	1	2	1	3	10
有効性	角質層が均一に剥がれる	8	10	9	7	2	7	0
	角質層が斑状に剥がれる	2	0	1	3	1	3	10
	角質層が剥がれない	0	0	0	0	7	0	0

- 10 以上の結果より、水溶性高分子を配合していない比較例 4 に関しては、塗布性が非常に悪く、その結果として、皮膚表面の角質層の剥がれ方が非常に不均一となった。また、水溶性高分子を配合した実施例 1 から実施例 3、比較例 1 から比較例 3 の皮膚外用剤に関しては、皮膚に均一に塗布しやすく、その結果として、有効性も非常に優れた結果が得られた。その一方で、pH を 2.0 より高い値である 3.5 に調整した処方である比較例 2 を使用した場合には、塗布性が優れてはいたものの、ピーリングの効果は非常に劣っていたことが明らかとなった。

(安定性の評価)

- 20 上記の実施例 1 から実施例 3 及び比較例 1 から比較例 3 について、各温度での粘度の変化の度合いを評価した。サンプルの調製翌日の粘度を 100 とし、25℃、40℃及び 50℃で 1 週間保管した後の粘

度を相対値として表 3 に示す。

表 3

	翌日粘度	25℃ ／1週間	40℃ ／1週間	50℃ ／1週間
実施例 1	100	93	96	83
実施例 2	100	91	81	72
実施例 3	100	91	83	65
比較例 1	100	80	20	7
比較例 2	100	95	84	60
比較例 3	100	100	40	16

5

表 3 より明らかなように、比較例 1 及び比較例 3 においては、保管温度が高いほど、粘度の低下の傾向が顕著に表れるのに対し、実施例 1 から実施例 3 および比較例 2 においては、50℃で1週間放置後の粘度の相対値が60以上であり、比較例 1 および比較例 3 との比較に於いて、格段に保存安定性に優れていることが明らかとなった。

10

また、実施例 1 から実施例 3 について継続して粘度を測定したところ、1週間経過後はそれ以上の粘度の低下傾向は観察されなかった。

以上の結果を表 4 にまとめると、次のようになる。

15

表 4

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
塗布性	均一	均一	均一	均一	均一	均一	ムラ
有効性	良好	良好	良好	良好	効果なし	良好	斑になる
保存安定性	良好	良好	良好	不可	良好	不可	—
総合判定	○	○	○	×	×	×	×

したがって、使用性およびピーリングの効果に優れ、製品として問題の無い安定性が確保できるのは、実施例 1 から実施例 3 に示した処

方を適用した場合であり、水溶性高分子として、多糖類およびイオン性水溶性高分子に分類されない高重合ポリオキシエチレングリコール及びポリビニルアルコールが適していることが明らかとなった。

- 5 以上詳述したように、本発明により、低pHであるにもかかわらず使用性および保存安定性に優れた特にピーリング剤に適した皮膚外用剤を提供することができる。

〔産業上の利用可能性〕

本発明の皮膚外用剤は、ケミカルピーリング剤として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 1種もしくは2種以上の有機酸と、多糖類を除く1種もしくは2種以上の非イオン性水溶性高分子とを含有してなり、かつ、そのpHが2.0以下であることを特徴とする皮膚外用剤。
5
2. 前記有機酸が、トリクロロ酢酸、コハク酸、リンゴ酸、グリコール酸、マンデル酸、乳酸、 α -ヒドロキシ酪酸、 α -ヒドロキシ吉草酸、 β -ヒドロキシ吉草酸、クエン酸、タルトロン酸、酒石酸、グルクロン酸、グルコン酸、ムチン酸、ピルビン酸、サリチル酸、アスコルビン酸、カテコール、p-ヒドロキノンからなる群より選ばれる請求の範囲第1項に記載の皮膚外用剤。
10
3. 前記非イオン性水溶性高分子が、高重合度ポリエチレングリコール及び／又はポリビニルアルコールを含むことを特徴とする請求の範囲第1項又は第2項に記載の皮膚外用剤。
- 15 4. ケミカルピーリング用である請求の範囲第1項乃至第3項のいずれかに記載の皮膚外用剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/00101

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K7/48, 7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K7/48, 7/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/17487 A1 (Setsuko UEDA, Kaori UEDA), 15 March, 2001 (15.03.01), Full text & EP 1214925 A1	1-4
X	UEDA et al., "New formulation of chemical peeling agent: 30% salicylic acid in polyethylene glycol Absorption and distribution of ¹⁴ C-salicylic acid in polyethylene glycol applied topically to skin of hairless mice", Journal of Dermatological Science, 2002, Vol.28, No.3, pages 211 to 218	1-4
X	JP 2000-186036 A (Showa Denko Kabushiki Kaisha), 04 July, 2000 (04.07.00), Claim 3; column 16, lines 27 to 40 (Family: none)	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
19 March, 2003 (19.03.03)

Date of mailing of the international search report
01 April, 2003 (01.04.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/00101

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2001-163761 A (Kowa Tekuno Sachi Co., Ltd.), 19 June, 2001 (19.06.01), Claim 1; column 3, lines 39 to 45; examples 1 to 2 (Family: none)	1-2, 4 3
Y	JP 11-263707 A (Kose Corp.), 28 September, 1999 (28.09.99), Full text (Family: none)	3
A	JP 2000-219618 A (Shiseido Co., Ltd.), 08 August, 2000 (08.08.00), Full text (Family: none)	1-4
A	JP 51-136838 A (Seinosuke NISHIURA), 26 November, 1976 (26.11.76), Full text (Family: none)	1-4
A	FR 2813528 A1 (L'OREAL S.A.), 08 March, 2002 (08.03.02), Full text & EP 1186291 A & CN 1342453 A & JP 2002-104920 A	1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. 7 A61K7/48, 7/00

B. 調査を行った分野
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. 7 A61K7/48, 7/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/17487 A1 (上田説子, 上田香織) 2001. 03. 15, 全文 & EP 1214925 A1	1-4
X	UEDA et al. 'New formulation of chemical peeling agent: 30% salicylic acid in polyethylene glycol Absorption and distribution of ¹⁴ C-salicylic acid in polyethylene glycol applied topically to skin of hairless mice' Journal of Dermatological Science, 2002, Vol. 28, No. 3, p. 211-218	1-4

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
19. 03. 03

国際調査報告の発送日
01.04.03

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
村上 騎見高



4C 8827

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2000-186036 A (昭和電工株式会社) 2000. 07. 04, 請求項3, 第16欄第27-40行 (ファミリーなし)	1-4
X Y	JP 2001-163761 A (株式会社コーワテクノサーチ) 2001. 06. 19, 請求項1, 第3欄第39-45行, 実施例1-2 (ファミリーなし)	1-2, 4 3
Y	JP 11-263707 A (株式会社コーセイ) 1999. 09. 28, 全文 (ファミリーなし)	3
A	JP 2000-219618 A (株式会社資生堂) 2000. 08. 08, 全文 (ファミリーなし)	1-4
A	JP 51-136838 A (西浦清之助) 1976. 11. 26, 全文 (ファミリーなし)	1-4
A	FR 2813528 A1 (L'OREAL Société anonyme) 2002. 03. 08, 全文 & EP 1186291 A & CN 1342453 A & JP 2002-104920 A	1-4